Welcher Weg führt vom Tyrosin zur Homogentisinsäure?

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin,

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayr. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Siegfried Thannhauser

aus München.

München 1910.

Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Welcher Weg führt vom Tyrosin zur Homogentisinsäure?

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin,

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayr. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Siegfried Thannhauser

aus München.

ACAD. MED. BAT. BIBL.

München 1910.

Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Angenommen von der hohen medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Herr Professor Dr. Ritter Friedrich v. Müller.

Meinen Eltern

in Dankbarkeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545824_0085

Die Natur lässt uns durch eine kleine Lücke der Frage des Abbaues der Aminosäuren im menschlichen Organismus nähertreten. Diese Lücke ist die Alkaptonurie.

Die ersten Beobachtungen über Alkaptonurie stammen von Marschall,[1]) Wolkow und Baumann[2]) isolierten aus dem Harn eines Alkaptonurikers eine Säure. Es stellte sich heraus, dass diese Säure der Gentisinsäure homolog ist, sie wurde also Homogentisinsäure genannt. Die Eigentümlichkeiten des Alkaptonharnes sollten durch diese Säure bestimmt sein. Dieselbe Säure ist später noch von vielen anderen Forschern aus dem Harne von Alkaptonurikern isoliert worden. Nach der heute allgemein üblichen Anschauung sind auch wirklich die charakteristischen Reaktionen des Alkaptonharnes durch die Homogentisinsäure bedingt.

Es ist hier nicht beabsichtigt auf die Klinik der Alkaptonurie näher einzugehen, ich möchte aber nicht versäumen auf die Arbeiten von Baumann und Wolkow, Kirk, Falta und Neubauer, Langstein und Meyer, die alle in eingehendster Weise diese Stoffwechselanomalie in ihrem symptomatischen Wesen beleuchteten, hinzuweisen.

Hier soll die Aufgabe gestellt sein, zu versuchen, den Entstehungsmechanismus der Homogentisinsäure zu klären.

Aus welchen Vorstufen entsteht die Homogentisinsäure? Homogentisinsäure ist eine Dioxyphenylessigsäure, also ein

[1]) The Medical News of Philadelphia 1887. Bd. 50. S. 35. (Zitiert nach Hammersten.)

[2]) Hoppe-Seylers Z. f. ph. Chemie 15. S. 228 (1891).

Benzolabkömmling. Das Eiweiss enthält zwei Benzolringe. Die Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin. Der Gehalt des Eiweisses an Tyrosin, selbst wenn man die höchstmöglichen Werte annimmt, reicht nicht aus, um der Homogentisinsäureausscheidung bei reiner Eiweissnahrung äquivalent zu sein. Langstein und Meyer[1]) vermuteten denn auch, dass das Phenylalanin in Homogentisinsäure übergeht. Falta und Langstein[2]) erbrachten den Beweis dafür. Also haben wir im Phenylalanin und dem Tyrosin diejenigen Körper vor uns, aus denen der Alkaptonuriker die Homogentisinsäure bildet.

Die Homogentisinsäure ist eine Dioxyphenylessigsäure und zwar enthält sie ihre Hydroxylgruppen in der 2,5-Stellung. Das Tyrosin ist die Paraoxyphenylaminopropionsäure, enthält also seine Hydroxylgruppe in der Parastellung zur Seitenkette. Wie kann nun eine solche im ersten Moment unmöglich erscheinende Umlagerung vor sich gehen?

Wolkow und Baumann, die Pioniere der Alkaptonforschung, suchten diesen Vorgang auf folgende Art zu erklären. Sie verlegten den Ort der Homogentisinsäurebildung in den Darm. Hier sollte irgend eine Bakterienart eine Reduktion der Phenolgruppe herbeiführen. Durch eine gleichzeitige, oder nachher erfolgende Oxydation, welche an einem anderen Punkte angreift, werden dann die beiden zueinander in Parastellung stehenden Hydroxylgruppen der Homogentisinsäure ins Molekül eingeführt. Die Homogentisinsäure sollte nach Ansicht dieser Forscher ein pathologisches Stoffwechselprodukt sein, wie ihre Versuche der Homogentisinsäureverfütterung am Hunde zu zeigen schienen. Dieser Hypothese stellen sich schon beim blossen Überlegen zwei Einwände entgegen. Erstens müsste diese besondere Bakterien-

[1]) L. u. M. Deutsch. Archiv f. klin. Medizin 78.
[2]) Hoppe-Seyler. Bd. 37. S. 513 (1903).

art eine vererbliche sein und zweitens müssen wir uns fragen, wo ist denn eigentlich das Pathologische zu suchen, in der Bakterienart, die anormalerweise das Tyrosin reduziert, oder in der Oxydation des reduzierten Tyrosins zur Homogentisinsäure, oder in beiden, so dass zum Zustandekommen diese beiden Anomalien notwendig wären.

Die Versuche von Baumann und Wolkow ergaben, dass kein Darmdesinfiziens die Homogentisinsäureausscheidung herabsetzen konnte. Auch konnte Baumann und Wolkow sowohl wie auch Embden[1]) nach Darreichung von Abführmitteln weder Homogentisinsäure noch reduziertes Tyrosin im Kote finden. Frisch entleerter Kot, dem man Tyrosin zusetzte, zeigte keine Umwandlung des Tyrosins in Homogentisinsäure.

Baumann und Wolkow mussten also selbst ihre Hypothese rektifizieren. Sie nahmen an, dass die Homogentisinsäure schon in den obersten Darmabschnitten gebildet und sofort resorbiert werde, wodurch der negative Ausfall der eben ausgeführten Versuche erklärt wird. Bald sahen sich aber Baumann und Walkow von neuem vor ein Rätsel gestellt. Mit ihrer Theorie konnten unmöglich die bald bekannt gewordenen Fälle von intermittierender Alkaptonurie erklärt werden. Wir sehen damit das Urteil über die Reduktionstheorie gesprochen. Die Arbeiten von Langstein und Meyer[2]) und von Falta[3]) erbrachten den endgültigen Beweis, dass die Homogentisinsäure nicht im Darme gebildet wird.

Langstein und Meyer zeigten, dass die Homogentisinsäure auch bei Eiweisskarenz in recht erheblicher Menge aus-

---

[1]) Hoppe-Seyler, Z. f. ph. Chemie. Bd. 17 u. 18. S. 182 u. S. 304
[2]) Langstein u. Meyer, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 78.
[3]) Falta, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 81 S. 231.

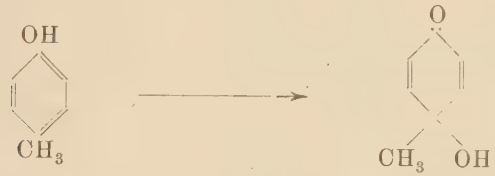
geschieden wird. Dadurch war der Beweis erbracht, dass die Bildungsstätte der Homogentisinsäure in den Geweben des Organismus zu suchen sei. Zu gleicher Zeit tauchte auch die Ansicht auf, dass man in der Homogentisinsäure ein normales Abbauprodukt, keine pathologische Verirrung des Stoffwechsels zu sehen habe. Als Beweis dienten die Versuche von Embden und anderen, die zeigten, dass der **Normale** Homogentisinsäure bis zu einer gewissen Menge verbrennen kann. Auch in der überlebenden, künstlich durchbluteten Leber wird Homogentisinsäure bis zum Aceton abgebaut. (G. Embden und Schmidt.[1]) Leider ist das Analogon, das man nach den Arbeiten von Bertel und Gonnermann[2]) in der Verwandlung von Tyrosin zu Homogentisinsäure durch junge Keimlinge in der Pflanzenwelt zu finden glaubte, durch neuere Arbeiten von Schulze und Costoro[3]) gänzlich unsicher geworden.

Hiemit war also die Theorie der Homogentisinsäurebildung von Wolkow und Baumann als sicher unrichtig erwiesen und ihre Ansicht, dass die Homogentisinsäure ein pathologisches Stoffwechselprodukt vorstelle, zum mindesten in starke Zweifel gerückt.

Erich Meyer gebührt das Verdienst als Erster einen anderen Weg gezeigt zu haben, auf dem man der Frage nach dem Zustandekommen des merkwürdigen Umlagerungsprozesses bei der Homogentisinsäurebildung näherkommen konnte. Er wies darauf hin, dass im Reagenzglas ein genaues Analogon der Umlagerung der Paroxyphenylamidopropionsäure (Tyrosin) in die Dioxyphenylessigsäure existiere. Bamberger hat nämlich durch Behandlung mit heisser verdünnter Schwefelsäure Paratolylhydroxylamin in Toluhydrochinon

[1]) Hofmeister, Beiträge.
[2]) Pflügers Archiv. Bd. 82 S. 289.
[3]) Hoppe-Seyler, Z. f. ph. Chemie. Bd. 50 S. 508.

überzuführen vermocht; also eine Umlagerung die der der Homogentisinsäure zum mindesten sehr ähnlich ist. In späteren Arbeiten zeigte Bamberger,[1]) dass man durch Behandlung mit Caro's-Reagens Parakresol in Toluchinol



überführen könne. Wolfenstein und Kumagai[2]) ist es gelungen, Parakresol durch Persulfat in saurer Lösung in Toluhydrochinon umzuwandeln.

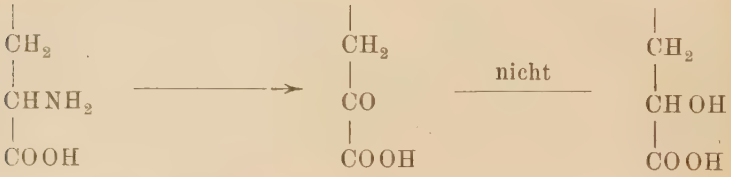
Das Gemeinsame, das dieser chemische Prozess mit der Umwandlung des Tyrosins zur Homogentisinsäure hat, ist auf den ersten Blick ersichtlich.

Es lag nun nahe, zu versuchen das Tyrosin **in vitro** auf eine analoge Weise in die Homogentisinsäure oder in ein Zwischenprodukt überzuführen. Das Tyrosin schien fürs erste

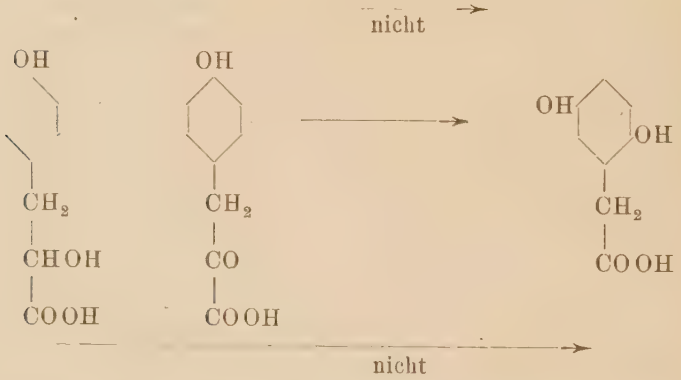
[1]) Berichte der Deutschen chem. Gesellschaft, Bd. 28, S. 245; Bd. 36, S. 2028.

[2]) Berichte der Deutschen chem. Gesellschaft, Bd. 41, S. 297.

wegen der Aminogruppe in der Seitenkette zu den Versuchen ungeeignet. Neubauer[1]) hat in seiner Habilitationsschrift gezeigt, dass der Abbau der Seitenkette nicht über die Alkoholsäure, sondern offenbar über die Ketonsäure geht.



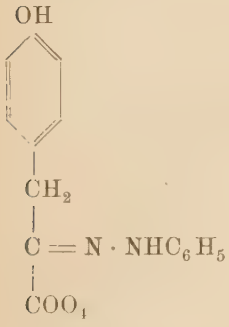
Er zeigte nämlich, dass die Paraoxyphenylmilchsäure nicht in Alkapton übergeht, jedoch die Paroxyphenylbrenztraubensäure.



Es wurde denn auch für die folgenden Versuche die Paroxyphenylbrenztraubensäure als Ausgangsmaterial gewählt. Um mich in der Technik der Oxydation mit Persulfat zu üben, versuchte ich zuerst die Arbeit von Kumagai und Wolfenstein zu wiederholen. Es gelang mir, allerdings in ganz geringer Ausbeute, Parakresol in Toluhydrochinon überzuführen.

[1]) Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig, 1908.

Die Paraoxyphenylbrenztraubensäure wurde nach Plöchl,[1]) der in analoger Weise Phenylbrenztraubensäure synthetisierte, hergestellt. Durch Kondensation von Paraoxybenzaldehyd mit Hippursäure bei Gegenwart von Essigsäureanhydrid und wasserfreien essigsaurem Natron erzielt man ein Kondensationsprodukt. Letzteres wird mit 40% Natronlauge so lange gekocht, bis kein Ammoniak mehr entweicht. Dann wird unter Kühlung angesäuert und sofort die ausgefallene Benzoesäure abgesaugt. Aus dem Filtrat kristallisiert beim Stehen die Ketonsäure aus, allerdings sehr langsam, erst nach drei bis vier Tagen ist die Auskristallisation beendet. Aus der Mutterlauge wird der Rest der Paraoxyphenilbrenztraubensäure durch Ausäthern gewonnen. Mit Benzol gewaschen und in heissem Wasser mehrmals umkristallisiert, schmilzt sie bei 220°, geringe Verunreinigungen drücken den Schmelzpunkt erheblich herab, so dass bei meinen Versuchen als Ausgangsmaterial eine Säure verwendet werden musste, die den Schmelzpunkt zwischen 208—210° hatte. Mit Phenylhydrazin in salzsaurer Lösung bildet die Paroxphenylbrenztraubensäure ein charakteristisches Hydrazon. Alkali löslich. Schmelzpunkt 148. Das Hydrazon lässt sich nur unter grossen Verlusten aus Eisessig Analysenrein umkristallisieren.



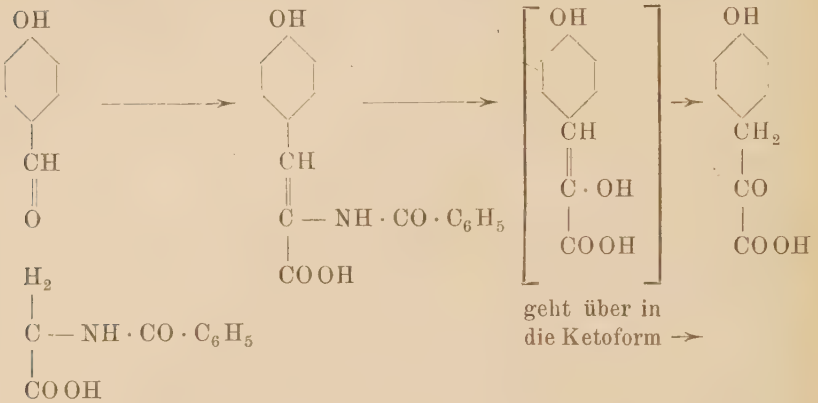
Analyse:

0.1312 gr = 0.3145 gr CO_2 0.0594 gr H_2O

	berechnet	gef.
C	66.67%	66.90%
H	5.18%	5 14%

[1]) Ber. d. chem. Gesellschaft 16, 2817 (1883).

Die Darstellung sei noch durch folgendes Schema veranschaulicht.



Die Ausbeuten an reiner Ketonsäure sind wenig befriedigend. 10—15% der theoretischen Berechnung.

Zum ersten Versuch verwendete ich als Oxydationsmittel nach dem Vorgange Bambergers Caro's-Reagenz. Dieses wird erhalten durch Zusammenreiben von Kaliumpersulfat mit dem dreifachen Gewicht konzentrierter mit einem Mol.-Gewicht Wasser versetzter Schwefelsäure.

10 g Ketonsäure im kochenden Wasser gelöst, wurden mit der auf ein Mol. Sauerstoff berechneten theoretischen Menge Caro's-Reagenz auf dem Wasserbade bei 70° 4h gerührt, bis keine Reaktion auf Jodjodkaliumpapier mehr eintrat. Es wurde ausgeäthert, der Äther abgedunstet. Es entsteht ein harziger Syrup. Ein kleiner Teil der harzigen Masse in Wasser aufgenommen, reduziert ammoniakalische Silberlösung, reduziert Fehlingsche Lösung in der Kälte. Gibt mit Natronlauge versetzt eine prachtvolle purpurrote bis violette Farbenreaktion. Es entstand sofort der Verdacht, dass durch Kondensation zweier Ringe ein Antrachinonderivat sich gebildet hat. Versuche dieses zu isolieren, misslangen, ebenso konnte kein anderer kristallinischer Körper isoliert werden.

Nachdem die verschiedensten Oxydationsversuche, in denen mit der Konzentration der Schwefelsäure und der Menge Persulfat variiert wurde, zu keinem Körper führten, der die gewünschten Reaktionen gab, so versuchte ich in alkalischer Lösung mit Persulfat zu oxydieren. Eine Oxydationsmethode, die von Neubauer und Flatow[1]) zur Darstellung von verschiedenen Alkaptonsäuren verwendet wurde.

9 g Ketonsäure gelöst in berechneter Menge Natronlauge werden mit 5 Mol. Natronlauge und 2 Mol. Persulfat versetzt. Die Natronlauge soll nicht zu konzentriert sein, ebenso die Persulfatlösung am besten 10%.

Man beginnt mit Natronlaugezusatz, setzt dann in Abständen unter andauerndem Umschwenken wechselweise Natronlauge und Persulfat hinzu. Die Lösung bleibt 24 Stunden stehen, bis alles Persulfat verbraucht ist. Man säuert hierauf bis zur kongosauren Reaktion an und schüttelt mit Äther aus. Dadurch erhält man etwas Ausgangsmaterial unverändert zurück. Man hat vermutet, dass sich bei alkalischer Persulfatoxydation Phenolmonoschwefelsäureester an den Phenolgruppen bilden. Deshalb wurde nach Vorgang von Neubauer und Flatow mit rauchender Salzsäure eine Stunde auf kochendem Wasserbade erhitzt und abermals ausgeschüttelt. Aus der ersten Ausschüttelung erhielt ich einen kristallinischen Körper, der bei 139 bis 142° schmilzt und sich durch Mischschmelzpunkt als Paraoxyphenylessigsäure herausstellte. Die Oxydation hatte also in der Seitenkette eingesetzt.

Aus den weiteren Ausschüttelungen wurde noch ein anderer kristallinischer Körper erhalten und als Oxalsäure identifiziert.

Nachdem nun auch die alkalische Oxydation ein ganz unerwartetes Resultat gegeben hatte, versuchte ich es doch noch einmal mit einer sauren Oxydation. In der Hoffnung, vielleicht

[1]) Hoppe-Seyler, Z. f. phys. Chemie, Bd. 52, S. 375.

das Bleisalz einer Dioxysäure oder das Hydrazon eines intermediär entstandenen Chinoles zu erhalten.

Ein kleiner Versuch bestärkte meine Ansicht, dass es leichter ist, ein wohlcharakterisiertes Derivat als den Körper selbst kristallinisch aus dem Oxydationsgemisch zu isolieren.

30 g Ketonsäure (210 °) wurden mit der einfach molekularen Menge Persulfat (Kahlbaum) unter Zusatz von einigen Gramm Eisenfeile portionsweise versetzt und 4 h mit der Turbine bei einer Temperatur von 60—70 ° gerührt bis keine Reaktion mehr auf Jodkaliumstärkepapier erfolgte.

Nach Erkalten der Flüssigkeit wurde diese ausgeäthert. Der Äther abdestilliert und der Rest zum Kristallisieren gebracht. Es bildete sich ein harziger Syrup, der von kleinen Kriställchen spärlich durchsetzt war.

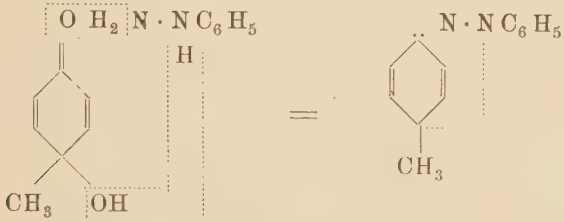
Der Sirup wurde auf dem Wasserbade mit Wasser aufgenommen und nochmals versucht, ihn im Vakuum zur Kristallisation zu bringen. Es bildeten sich etwas reichlichere Kriställchen. Als ich nochmals in Äther wieder aufnehmen wollte, löste sich der kristallinische Anteil des Syrups nicht mehr, sondern setzte sich anscheinend rein zu Boden. Das in Äther gelöste wurde abgegossen.

Die Reaktionen, die die geringe Menge kristallinischer Substanz zeigte: Alkali löslich; Millon +; Eisenchlorid keine Färbung; ammoniakhaltige Silberlösung —; Fehling —; Verkohlung am Platinspatel: etwas Asche; Schmelzpunkt: sintert von 185 ° an, schmilzt bei 260 ° vollkommen. Die Reaktionen zeigten also, dass die Substanz keine der von mir gesuchten war.

Die abgegossene Ätherlösung wurde abgedunstet und der Sirup mit Wasser auf dem Wasserbade aufgenommen. Mein Streben richtete sich nun danach, da ich abermals kein kristallinisches Produkt erhalten konnte, aus dem Oxydationsgemisch ein wohlcharakterisiertes Metallsalz darzustellen. Es gab mit

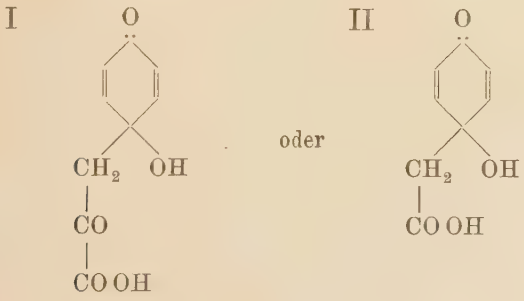
Blei Niederschläge, aber keine kristallisierten. Auch Umkristallisierungsversuche des Bleiniederschlages misslangen.

Bamberger hat als charakteristische Reaktion der Chinole gezeigt, dass sie mit Phenylhydrazin alkaliunlösliche Hydrazone bilden, indem zunächst die NH_2-Gruppe mit dem doppeltgebundenen Sauerstoff reagiert und dann durch weitere Abspaltung von Wasser (letzter Wasserstoff des Phenylhydrazins und OH-Gruppe des Chinols) eine Ringbildung eintritt.



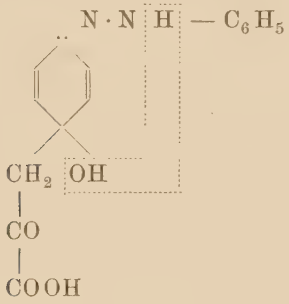
Ich versuchte deshalb mit Phenylhydrazin das Hydrazon eines chinolartigen Körpers zu bekommen. Ich versetzte die wässerige Lösung mit salzsaurem Phenylhydrazin und erhielt einen kristallinischen Körper, der sich aus Eisessig leicht umkristallisieren liess. Schmelzpunkt 177°. Dieser Körper löst sich in Alkali nicht, wir haben es also jedenfalls mit keiner Säure, sondern mit einem Säureanhydrid zu tun.

Zu erwarten hätte ich das Hydrazon eines Chinols von der Formel:

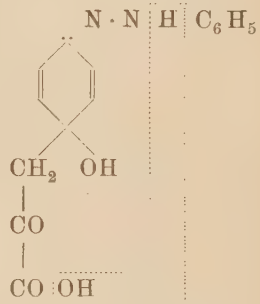


Die Formel des Hydrazons wäre nach Bamberger, der zur Ringschliessung die OH-Gruppe des Chinols austreten lässt Ia oder IIb. Da wir es hier aber mit einer Säure in der Seitenkette zu tun haben, könnte unter H_2O-Austritt ein richtiges Säureanhydrid entstehen und wir müssten dann die Formel Ib und IIb annehmen. Auch besteht noch eine dritte Möglichkeit, dass der Wasseraustritt in der Seitenkette mit der Hydroxylgruppe des Chinoles erfolgt.

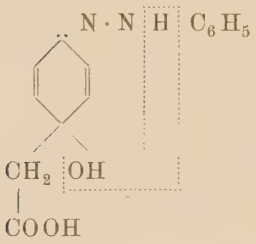
Ia



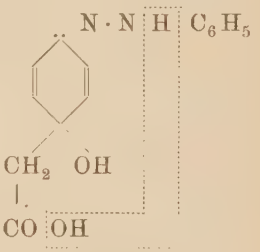
Ib



IIa



IIb



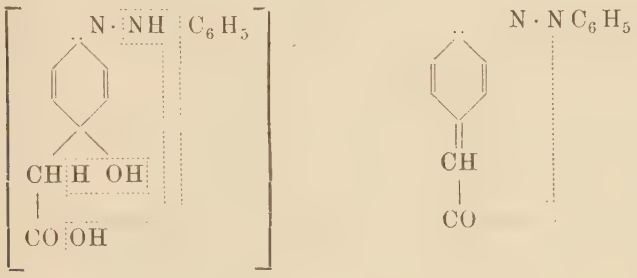
Ia u. Ib würde einer Bruttoformel entsprechen von $C_{15}H_{12}N_2O_3$
C 67.18 H 4.47 N 17.91

IIa u. IIb würde einer Bruttoformel entsprechen von $C_{14}H_{12}N_2O_2$
C 70.00 H 4.99 N 20.00

Meine Analyse ergibt eine Bruttoformel von $C_{14}H_{10}N_2O$
1. Darstellung C 75.72 H 5.78 N 13.02
2. „ C 75.56 H 5.73

Analyse I. 0.1065 gr = 0.2953 gr CO_2 0.0549 H_2O
0.1114 gr = 13.5 cm_3 N bei 19° u. 714 mm
„ II. Darstellung 0.0800 gr = 0.2265 gr CO_2 0.0428 gr H_2O.

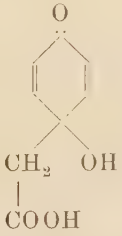
Meine Analyse würde also mit keinem der beiden zu erwartenden Hydrazonen übereinstimmen, jedoch würde Kohlenstoff und Stickstoff ausgezeichnet stimmen, wenn ich aus IIb noch ein weiteres H_2O austreten lasse. Für Wasserstoff allerdings erhalte ich zu hohe Werte. Ich erhalte dann ein Hydrazon von der Formel



berechnet auf die Bruttoformel von $C_{14}H_{10}N_2O$

C	75.67	gefunden I	75.72	II 75.56
H	4.60		5.78	5.73
N	13.06		13.02	—

Es ist also anzunehmen, dass die Oxydation der Paroxyphenylbrenztraubensäure mit Persulfat an einem chinolartigen Körper von der Formel



geführt hat. Es ist somit die Brenztraubensäureseitenkette durch oxydative Abspaltung von CO_2 in einen Essigsäurerest umgewandelt worden. Ferner ist im Ring eine Oxydation durch Anlegung von H_2O_2 zu einem Chinolkörper eingetreten.

Nun war die Frage, welcher von beiden Prozessen zuerst stattgefunden hat. Ob als Zwischenprodukt die Paroxyphenylessigsäure aufgetreten ist oder das Chinol der Paroxyphenylbrenztraubensäure. Diese Frage ist deshalb wichtig, weil nur im zweiten Fall eine Analogisierung mit der Homogentisinsäurebildung im Organismus gestattet wäre. Denn dass die Paraoxyphenylessigsäure kein intermediäres Produkt bei der Homogentisinessigsäurebildung im Körper ist, geht aus Versuchen am lebenden Organismus hervor.

Der folgende Versuch von Paraoxyphenylessigsäure durch Oxydation mit Kaliumpersulfat in saurer Lösung zu dem oben beschriebenen Hydrazon zu gelangen führte nicht zum Ziele. Es wurde von mir die Paroxyphenylessigsäure nach den Vorschriften von Pschorr, O. Wolfes und W. Bukow[1]) synthetisiert. Ich versuchte eine Oxydation in gleicher Weise wie die zuletzt beschriebene der Paroxyphenylbrenztraubensäure.

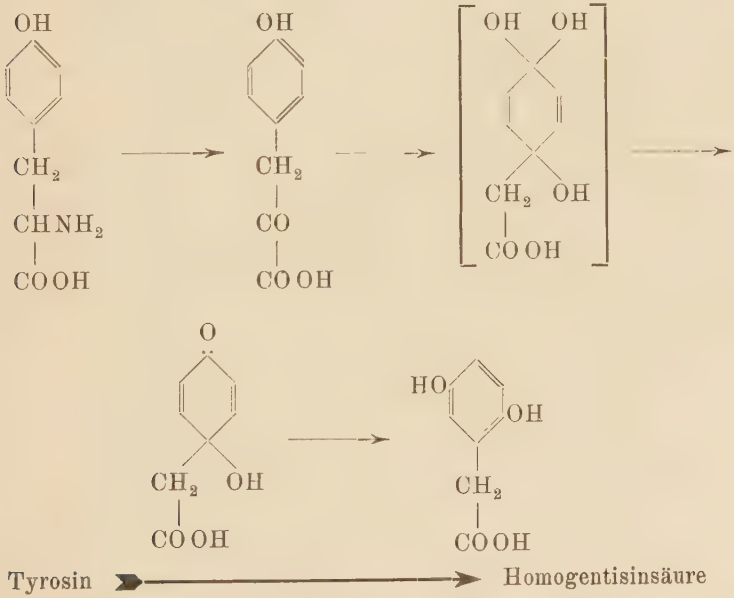
Als Oxydationsprodukt erhielt ich eine hellgelbe Kristallmasse, deren kristallinischer Anteil isoliert und durch Mischschmelzpunkt als unveränderte Paroxyphenylessigsäure identifiziert wurde. Ein Teil des Kristallsirups wurde mit Wasser aufgenommen. Reaktionen: reduziert ammoniakalische Silberlösung nicht. Mit Eisenchlorid keine Färbung, mit Kalilauge keine Braunfärbung, mit Phenylhydrazin mit saurer Lösung versetzt bildet sich kein Niederschlag.

Vorausgesetzt, dass das gleiche negative Resultat auch bei etwas geänderten Reaktionsbedingungen (z. B. weniger Persulfat) sich ergeben sollte, so wäre daraus zu schliessen, dass bei der Oxydation der Paroxyphenylbrenztraubensäure mit Kaliumpersulfat in sauerer Lösung zuerst Chinolbildung und dann erst Oxydation in der Seitenkette einsetzt, dass

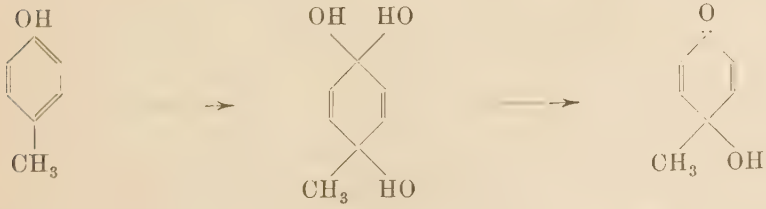
[1]) Bericht der Deutschen chem. Gesellschaft, Bd. 33, S. 162.

also dieser Oxydationsprozess so erfolgt wie er auch im Organismus stattfinden dürfte.

Will ich nun das Ergebnis dieser Versuche zusammenfassen, so wäre es wohl denkbar, dass analog dem Versuche im Reagenzglase auch im Organismus beim Abbau des Tyrosins zu Homogentisinsäure das von mir als Hydrazon erhaltene Chinol auftritt.



Als Schlusswort möchte ich noch bemerken, dass die oxydative Anlagerung von H_2O_2 wie Bamberger als Erster vom Parakresol zeigte,



auch beim Abbau anderer Substanzen im Organismus eine grosse Rolle spielen dürfte.

An dieser Stelle sei es mir gestattet meinem hochverehrten Lehrer Professor Dr. Friedrich v. Müller für die Ueberlassung eines Platzes im Laboratorium und für die Uebernahme des Referates zu danken. Ebenso Herrn Privatdozent Dr. Otto Neubauer für die gütige Ueberlassung des Themas und für seinen jederzeit hilfsbereiten Rat meinen aufrichtigsten Dank zu sagen.

Lebenslauf.

Ich wurde am 28. Juni 1885 in München geboren. Besuchte daselbst vier Jahre die Volksschule und neun Jahre das Luitpoldgymnasium. Im Jahre 1904 wurde ich in München als Student der Medizin immatrikuliert und bestand an der gleichen Universität im Dezember 1909 das Staatsexamen.

Siegfried Thannhauser.